

Notizen

Oxazolo[5,4-*b*]pyridine durch Photoumlagerung von Isoxazolo[5,4-*b*]pyridinen

Carlo Skötsch und Eberhard Breitmaier*

Institut für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn,
Gerhard-Domagk-Str. 1, D-5300 Bonn 1

Eingegangen am 29. März 1979

Preparation of Oxazolo[5,4-*b*]pyridines by Photorearrangement of Isoxazolo[5,4-*b*]pyridines

Oxazolo[5,4-*b*]pyridines (**4**) are prepared with yields of about 50% by photorearrangement of isoxazolo[5,4-*b*]pyridines (**1**) which are readily available from 5-aminoisoxazoles and 3-ethoxyacroleins.

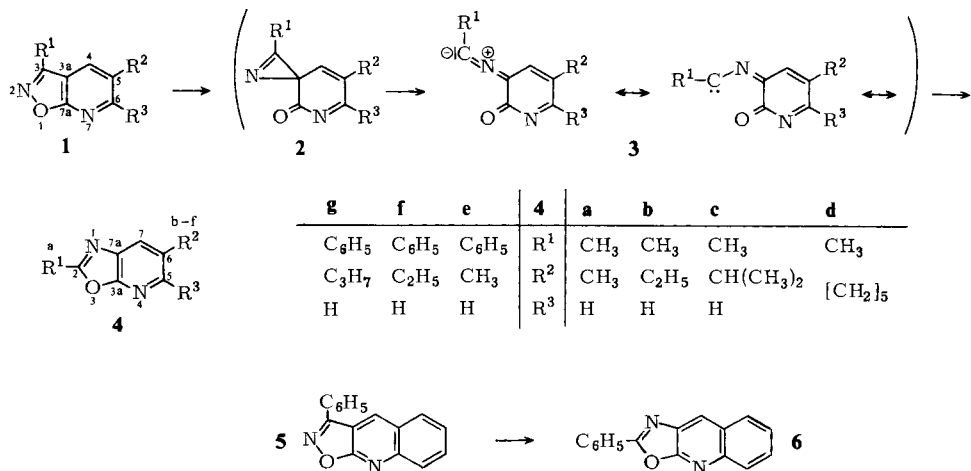
Bisher gehen alle präparativ anwendbaren Synthesen für Oxazolo[5,4-*b*]pyridine von 3-Amino-2-hydroxy- (bzw. 2-chlor)pyridin-Derivaten aus¹⁻⁴). Im Zusammenhang mit der Darstellung substituierter Isoxazolo[5,4-*b*]pyridine⁵) sahen wir in der Photoumlagerung dieser Heterocyclen die Möglichkeit einer neuen Oxazolo[5,4-*b*]pyridin-Synthese.

Die Photoumlagerung von Isoxazolen wurde von Singh und Ullman⁶) eingehend untersucht. Die Autoren fanden, daß die Umlagerung über ein im Falle von 3,5-Diphenylisoxazol isolierbares 2*H*-Azirin als Zwischenstufe verläuft. Während die Photoumlagerung von Isoxazolopyrimidin-Derivaten in geringen Ausbeuten (10–12%) zu den Oxazolen führte⁷), wurden als Umlagerungsprodukte einiger 5-Hydrazinoisoxazole nur Pyrazolone und 1,2,4-Triazinone isoliert⁸).

Die Bestrahlung unserer Isoxazolo[5,4-*b*]pyridine (**1**)⁵) in Ether mit einer 125-W-Hg-Hochdrucklampe im Quarzreaktor lieferte mit 50% Ausbeute die umgelagerten Oxazolo[5,4-*b*]pyridine (**4**). Die Isoxazol-Oxazol-Photoumlagerung ist für Oxazolo[5,4-*b*]pyridine somit präparativ anwendbar. Nach den in der Literatur vorliegenden Ergebnissen sollte die Umlagerung über ein 2*H*-Azirin (**2**)⁶) verlaufen, welches bei weiterer Bestrahlung ein Nitril-Ylid⁹) (**3**) liefert und dann intramolekular cycloaddiert.

Wir konnten zwar weder ein 2*H*-Azirin isolieren, noch durch Abfangreaktionen das Auftreten des Nitril-Ylids beweisen. Vermutlich erfolgt die intramolekulare Cycloaddition schneller als Konkurrenzreaktionen (vgl. Lit.⁸). Jedoch beobachtet man bei UV-spektroskopischer Verfolgung des Reaktionsablaufes keine isobestischen Punkte, was eine direkte Umlagerung vom Isoxazolo- in das Oxazolopyridin ausschließt.

Die Konstitution der entstandenen Oxazolo[5,4-*b*]pyridine läßt sich durch alle spektroskopischen Untersuchungen bestätigen. Besonders kommt die Gerüstumlagerung in den ¹³C-NMR-Verschiebungen zum Ausdruck. Die größten Verschiebungsunterschiede zeigen jeweils die Verknüpfungs-C-Atome 3a und 7a. So erscheint C-7a im Oxazol um 10 ppm weniger abgeschirmt als das entsprechende C-3a im Isoxazol, C-3a wird im Oxazol dagegen um etwa 10 ppm stärker abgeschirmt, was auf den Stellungswechsel des Stickstoffs zurückgeht.



Tab. 1. Ausbeuten und Charakterisierungsdaten der dargestellten Verbindungen 4 und 6

Verbindung	% Ausb. Schmp.	M ⁺ -Peak im MS <i>m/e</i>	Summenformel (Molmasse)	Elementaranalyse		
				Ber. Gef.	C	H N
2,6-Dimethyl-oxazolo[5,4- <i>b</i>]pyridin (4a)	50 62 °C	148 (100%)	C ₈ H ₈ N ₂ O (148.2)	64.85 64.53	5.44 5.37	18.91 18.74
6-Ethyl-2-methyl-oxazolo[5,4- <i>b</i>]pyridin (4b)	50 22–23 °C	162 (50%)	C ₉ H ₁₀ N ₂ O (162.2)	66.65 66.43	6.22 6.17	17.27 17.43
6-Isopropyl-2-methyl-oxazolo[5,4- <i>b</i>]pyridin (4c)	50 26 °C	176 (19%)	C ₁₀ H ₁₂ N ₂ O (176.2)	68.16 67.93	6.86 6.88	15.89 16.09
2-Methyl-5,6-pentamethylen-oxazolo[5,4- <i>b</i>]pyridin (4d)	50 111 °C	202 (100%)	C ₁₂ H ₁₄ N ₂ O (202.3)	71.26 71.36	6.97 6.88	13.85 13.80
6-Methyl-2-phenyl-oxazolo[5,4- <i>b</i>]pyridin (4e)	50 136 °C	210 (100%)	C ₁₃ H ₁₀ N ₂ O (210.2)	74.27 74.07	4.79 4.72	13.33 13.46
6-Ethyl-2-phenyl-oxazolo[5,4- <i>b</i>]pyridin (4f)	50 99 °C	224 (100%)	C ₁₄ H ₁₂ N ₂ O (224.3)	74.98 75.27	5.39 5.45	12.49 12.66
2-Phenyl-6-n-propyl-oxazolo[5,4- <i>b</i>]pyridin (4g)	30 68 °C	238 (50%)	C ₁₅ H ₁₄ N ₂ O (238.3)	75.61 73.36	5.92 5.89	11.75 11.82
2-Phenyl-oxazolo[5,4- <i>b</i>]chinolin (6)	95 210–212 °C	246 (100%)	C ₁₆ H ₁₀ N ₂ O (246.3)	78.03 77.70	4.09 4.11	11.37 11.48

Sehr aufschlußreich ist auch ein Vergleich der UV-Spektren. Ist der Rest R¹ eine Methyl-Gruppe (4a–d), so mißt man für die Oxazolo[5,4-*b*]pyridine eine Blauverschiebung gegenüber den Isoxazolo[5,4-*b*]pyridinen^{*)}. Ist R¹ jedoch ein Phenylrest (4e–g), so beobachtet man eine Rotverschiebung^{**)}. Diese Tatsache beweist, daß der Phenyl-Ring im Isoxazolopyridin wegen Hinderung durch das *peri*-4-H nicht koplanar zum Heterocyclus angeordnet ist, während für das Oxazolopyridin diese Hinderung nicht mehr besteht, und der Phenyl-Ring seinen bathochromen Effekt zur Geltung bringen kann.

^{*)} UV (Et₂O) (1a): 304 nm (lg ε = 3.71), 296 (3.81), 292 (3.82), 238 (3.67)

UV (Et₂O) (4a): 292 nm (lg ε = 3.82), 286 (3.93), 283 (3.93), 244 (3.35).

^{**)} UV (Et₂O) (1e): 301 nm (lg ε = 4.04), 229 (4.15)

UV (Et₂O) (4e): 324 nm (lg ε = 4.32), 310 (4.51), 306 (4.43), 267 (4.18), 260 (4.16).

Tab. 2. NMR-Daten der dargestellten Verbindungen 4, δ [ppm] gegen TMS in CDCl_3 bei 30°C . * Zuordnung austauschbar
a) ^1H -Verschiebungen (90 MHz; Multiplizitäten und H_1H -Kopplungskonstanten [Hz] in Klammern)

Verb.	7-H	5-H	9,9'-H	10,10',11-H	a-H	b-H	c-H	d-H	e-H	f-H
4a	7.8 (d, 3)	8.17 (d, 3)			2.65 (s)	2.4 (s)				
4b	7.8 (d, 3)	8.2 (d, 3)			2.65 (s)	2.8 (q, 7.5)	1.3 (t, 7.5)			
4c	7.85 (d, 3)	8.23 (d, 3)			2.65 (s)	3.1 (h, 7.5)	1.3 (d, 7.5)			
4d	7.18 (s)				2.65 (s)	2.82 (m)		1.4–2.0 (m)		3.03 (m)
4e	7.8 (d, 3)	8.15 (d, 3)	8.2–8.4 (m)	7.4–7.75 (m)		2.4 (s)				
4f	7.9 (d, 3)	8.25 (d, 3)	8.25–8.45 (m)	7.5–7.7 (m)		2.85 (q, 7.5)	1.35 (t, 7.5)			
4g	7.95 (d, 3)	8.25 (d, 3)	8.25–8.45 (m)	7.5–7.7 (m)		2.75 (t, 7.5)	1.75 (t, 7.5)	1.0 (t, 7.5)		

b) ^{13}C -Verschiebungen (15.08 MHz; Off-Resonance-Multiplizitäten in Klammern, darunter ggf. C-H-Kopplungskonstanten [Hz])

Verb.	C-2	C-7a	C-7	C-6	C-5	C-3a	C-8	C-9,9'	C-10,10'	C-11	C-a	C-b	C-c	C-d	C-e	C-f
4a	164.5 (s)	133.1 (s)	127.85 (d) (163.8)	130.25 (s)	144.3 (179.4)	158.7 (s)					14.9 (q) (130.4)	18.3 (q) (128.4)				
4b	164.55 (s)	133.25 (s)	126.8 (d)	136.75 (s)	143.8 (d)	158.9 (s)					14.95 (q) (150.4)	26.1 (t) (128.4)	16.0 (q)			
4c	164.6 (s)	133.3 (s)	125.3 (d)	141.45 (s)	143.05 (d)	159.0 (s)					15.0 (q)	31.85 (d)	24.3 (q)			
4d	163.4 (s)	135.45 (s)	127.85 (d)	131.0 (s)	157.9 (s)	158.7 (s)					14.9 (q)	35.2 (t)	26.7* (t)	28.2* (t)	35.2 (t)	39.0 (t)
4e	163.1 (s)	133.7 (s)	132.0 (d)	130.7 (s)	144.95 (s)	158.3 (s)	126.7 (s)	128.95 (d)	127.75 (d)	128.3 (d)		18.4 (q)				
4f	163.35 (s)	133.9 (s)	132.15 (d)	137.3 (s)	144.55 (s)	158.6 (s)	126.85 (s)	129.05 (d)	127.85 (d)	127.3 (d)	26.1 (t)	15.95 (q)				
4g	163.3 (s)	134.0 (s)	132.1 (d) (161.7)	135.7 (s)	144.95 (179.4)	158.65 (s)	126.9 (s)	129.05 (d)	127.9 (d)	127.0 (d)	35.05 (t)	24.8 (t)	13.6 (q)			

Wie die Isoxazolo[5,4-*b*]pyridine lagert sich auch das von uns kürzlich als erster Vertreter seiner Klasse beschriebene 3-Phenylisoxazolo[5,4-*b*]chinolin (**5**)¹⁰⁾ annähernd quantitativ zum 2-Phenyloxazolo[5,4-*b*]chinolin (**6**) um.

Wir danken dem *Fonds der Chemischen Industrie* für die Unterstützung dieser Arbeit.

Experimenteller Teil

Die Ausbeuten beziehen sich auf die umkristallisierten bzw. an Säulen chromatographierten, zur Elementaranalyse verwendeten Produkte. Die Schmelzpunkte wurden in einer Kapillare mit einem Büchi-SMP-20-Schmelzpunktsapparat gemessen und sind nicht korrigiert. Die C,H,N-Werte wurden im mikroanalytischen Labor des Instituts für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn bestimmt.

Massenspektren: MS 9 und MS 30 der Firma A.E.I. ¹H-NMR-Spektren: Varian EM 390-Spektrometer. ¹³C-NMR-Spektren: Bruker WP 60-Multikern-NMR-Spektrometer.

Allgemeine Arbeitsvorschriften

Oxazolo[5,4-*b*]pyridine (**4a–g**) und 2-Phenyloxazolo[5,4-*b*]chinolin (**6**): 1–2 g Isoxazolo[5,4-*b*]pyridine (**1a–g**) bzw. 3-Phenylisoxazolo[5,4-*b*]chinolin (**5**) werden 18 h (**1a–d**) bzw. 2 h (**1e–g**, **5**) in 300 ml Ether mit einer 125-W-Hg-Hochdrucklampe im Quarzgefäß bestrahlt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Rotationsverdampfer abgezogen. Die Verbindungen **4e–g** und **6** lassen sich aus dem Rückstand durch Umkristallisation aus Ethanol gewinnen, **4a–d** werden durch Säulenchromatographie an Kieselgel (0.063–1 µm, Macherey und Nagel, Düren; Laufmittel Toluol/Aceton = 16:4) gereinigt (Tab. 1 und 2).

Literatur

- ¹⁾ Y. Yamamoto und T. Takahashi, J. Pharm. Soc. Japan **71**, 169 (1951).
- ²⁾ T. Takahashi und A. Koshiro, Chem. Pharm. Bull. **7**, 720 (1959).
- ³⁾ H. X. Kaempfen, Ger. Offen. 2.003.575 (1970) [C. A. **73**, P 110912].
- ⁴⁾ T. Y. Shen, R. L. Clark, A. A. Pessolano, B. E. Witzel und T. J. Lanza, US-Pat. 4.038.390 (1977) [C. A. **87**, P 152185].
- ⁵⁾ C. Skötsch, I. Kohlmeyer und E. Breitmaier, Synthesis, im Druck.
- ⁶⁾ B. Singh und E. F. Ullman, J. Am. Chem. Soc. **89**, 6911 (1967).
- ⁷⁾ S. Nishigaki, Y. Kanamori und K. Senga, Chem. Pharm. Bull. **26**, 2497 (1978).
- ⁸⁾ G. Adembri, A. Camparini, D. Donati und F. Ponticelli, Tetrahedron Letters **45**, 4439 (1978).
- ⁹⁾ A. Padwa, Acc. Chem. Res. **9**, 371 (1976).
- ¹⁰⁾ C. Skötsch und E. Breitmaier, Chem.-Ztg. **102**, 264 (1978).

[111/79]